UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N° 134

Le Syndrome de Turner

Etude du sexe génétique

(Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale de la Faculté de Bordeaux (Prof[r] Saric)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1956

par

Yves, Henri, Anatole KERMORGANT

Né le 7 Novembre 1930, à GATTEVILLE (Manche)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse :

MM. SARIC, professeur, *Président*
BONNIN, professeur
MOUSTARDIER, professeur
RIVIÈRE, agrégé

Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547307_0101

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1956 — N° 134

Le Syndrome de Turner

Etude du sexe génétique

(Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale de la Faculté de Bordeaux (Prof[r] Saric)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 25 Juillet 1956

par

Yves, Henri, Anatole KERMORGANT

Né le 7 Novembre 1930, à GATTEVILLE (Manche)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Diplômé de Médecine Tropicale

Examinateurs de la Thèse :

MM. SARIC, professeur, *Président*
BONNIN, professeur
MOUSTARDIER, agrégé
RIVIÈRE, agrégé

Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1956

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, PORTMANN
DOYEN : M. SIGALAS. — ASSESSEUR : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS BEAUVIEUX, CREYX. MAURIAC.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DE GRAILLY
	BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSÉ
Clinique d'accouchements	M. RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	N.
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIECHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	J. GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BESSIÈRE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique médicale et des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DUBARRY
Carcinologie	LACHAPÈLE

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL :

M. BLANQUET (Section Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie)
CAZAUX, Pharmacie (3e Section)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD
	CABANIE
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE
Physique médicale	DUHAMEL

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
	ROMAIN
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
	QUILICHINI

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LENG-LÉVY
	MORETTI
	LAVIGNOLLE
	MARTIN- DUPONT
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIÈRE
Chirurgie générale	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
	VILLAR
	TINGAUD
	DEPAULIS
	DARMAILLACQ

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Ophtalmologie	CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
	M. PORTMANN
Dermatologie et shyphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Odonto-stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC
Pneumo-phtisiologie	FREOUR

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
	FAUGÈRE
Puériculture	VERGER
	PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR
	CHAVANNAZ
	TINGAUD
	LAPORTE
	DARMAILLACQ

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Physiologie	BENELLI
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'ÉPÉE
Séméiologie médicale	LAVIGNOLLE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN
	LENG LÉVY
	MORETTI
	DAVID-CHAUSSE
	RIVIÈRE
	MARTIN-DUPONT

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 Août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PERE -- A MA MERE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MON FRERE

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A CEUX DES EQUIPES D'AVIRON

A NOS PROFESSEURS DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE
ET COLONIALE

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe

P. LAHILLONNE

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Médecin des Hôpitaux de la Marine

Commandeur de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1939-1945

Officier du Mérite Maritime

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe

CONSTANT

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-Mer

Spécialiste des Hôpitaux Maritimes

Officier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre 1939-1945

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. RIVIERE

Agrégé de Médecine générale,
Médecin des Hôpitaux,

Nous lui devons le sujet de cette thèse. Il ne nous a épargné ni son temps, ni ses conseils, nous permettant d'admirer ses grandes qualités morales et intellectuelles.

Nous lui redisons toute notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur MOUSTARDIER

Médecin des Hôpitaux Coloniaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Médaille de la Résistance Française,
Médaille de la France Libre,
Chevalier du Mérite Maritime,
Médailles des Epidémies,
Officier d'Académie,

Monsieur le Professeur BONNIN

Professeur de Médecine tropicale et Clinique des Maladies exotiques,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction Publique,
Chevalier du Mérite Maritime,

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SARIC

Professeur de Pathologie générale et expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique,

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Qu'il nous permette de lui exprimer toute notre gratitude pour la bienveillance avec laquelle il nous a reçu et de l'assurer de notre admiration et de notre profond respect.

INTRODUCTION

L'isolement du syndrome de TURNER est de date récente.

C'est en 1938, au XXIIe Congrès de l'Association pour l'étude des secrétions internes (San Francisco) que TURNER rapporta l'observation de 7 malades du sexe féminin qui présentaient « un infantilisme, une palmure de la péau du cou et une déformation du coude (Cubitus valgus) ».

Par la suite, on assista à une multiplication d'observations analogues; ALBRIGHT et ses collaborateurs attirèrent entre autres l'attention sur la fréquence du taux élevé de l'excrétion urinaire des gonadostimulines, ainsi que sur le chiffre souvent bas des 17 cétostéroïdes.

Ces observations ont permis de mieux individualiser le syndrome qui paraissait cependant toujours réservé au sexe féminin.

Mais en 1943, FLAVELL décrivait un tableau clinique analogue chez un homme et, après lui, une dizaine d'observations signalèrent l'existence de syndromes de TURNER masculins.

En même temps, divers symptômes cliniques, biologiques, histologiques, attirèrent l'attention sur des signes d'une masculinisation véritable chez certaines malades atteintes d' « agénésie ovarienne ».

A la lumière d'importants travaux expérimentaux sur le déterminisme du sexe chez l'embryon, une idée s'imposa : celle de la possibilité d'un « équipement chromosomique » mâle de certaines de ces malades.

L'étude de leur sexe réel fut rendu possible par la découverte récente de BARR, GRAHAM, MOORE et BERTRAM d'une méthode de diagnostic paraissant aisée, du sexe chromosomique des individus.

Elle semble permettre la vérification du sexe génétique réel de ces malades et d'interpréter le syndrome de TURNER, non plus comme une « agénésie ovarienne », mais comme une « dysgénésie gonadique », attirant ainsi de plus en plus l'attention sur la physiopathologie toujours mal connue de cette affection.

Après avoir rappelé d'une manière assez schématique, le tableau clinique habituel du « syndrome de TURNER », nous décrirons plus particulièrement les observations rapportées chez l'homme; nous insisterons également sur les manifestations androgéniques rencontrées dans de nombreux cas.

Nous envisagerons ensuite le problème de la différenciation sexuelle chez l'embryon et le fœtus, et à la lumière de travaux expérimentaux récents, nous verrons la conception actuelle du déterminisme du sexe.

Dans une troisième partie, nous étudierons le diagnostic cytologique du sexe génétique et les méthodes pratiques permettant cette détermination.

Dans un dernier chapitre, nous envisagerons l'application de ces découvertes au syndrome de TURNER, esquissant la nouvelle interprétation de ce syndrome.

Chapitre I

LE SYNDROME DE TURNER

I. - Aspect clinique habituel chez la femme.

Le tableau clinique le plus souvent rencontré est celui décrit par TURNER (109) dans les sept premières observations; il associe un infantilisme sexuel, un retard statural avec des malformations multiples, le « cou palmé » et le « cubitus valgus » étant les plus fréquentes.

Depuis 1938, de nombreuses publications ont confirmé et complété le tableau brossé par TURNER; la liste des malformations s'est allongée; un syndrome hormonal a été évoqué; des bases anatomiques ont été étudiées.

1. - LE SYNDROME STATURAL

a) **La taille est petite** (1 m. 40 de moyenne). Cette hypotrophie staturale a pu se constituer dès la naissance; elle n'est devenue manifeste le plus souvent qu'à la puberté, sous la forme d'un « retard de croissance ».

Cette petite taille ne constitue pas un élément constant du syndrome, contre indiquant ainsi le terme de « nanisme ovarien » parfois employé. Une malade sur cinq, selon LISSER (81) aurait une taille normale.

b) **La silhouette est courte et trapue,** les proportions du corps demeurant malgré tout souvent harmonieuses. Le thorax est volontiers élargi, souvent agrandi dans le sens antéro-pos-

térieur, thorax « en bouclier » ou « en tonneau», fréquemment relevé par les auteurs.

Néanmoins, certaines « jeunes filles » sont minces, de proportions et d'allure infantiles.

c) **En contraste, le visage présente souvent un aspect vieillot;** ces adolescentes ont des traits d'adultes, et ceci a frappé bien des auteurs, en particulier TURNER (109), ALBRIGHT (4), LISSER (81), ATRIA (3), LICHWITZ (80).

d) **La radiographie du squelette** va permettre enfin la mise en évidence de deux faits très fréquents :

— **Un léger retard de soudure au niveau des épiphyses fertiles.** TURNER (109) le releva dans 6 des 7 cas rapportés dans l'observation princeps. La plupart des auteurs le signale dans 60 % des cas environ, sans mettre en évidence un siège d'élection à cette persistance du cartilage de conjugaison.

— **L'ostéoporose :** 4 des 7 cas de TURNER; 9 des 12 malades de GRUMBACH (49), par exemple, présentent une décalcification importante.

Tantôt généralisé, tantôt localisé, en particulier au niveau du tarse, du carpe, du bassin et des vertèbres, ce symptôme paraît très fréquent (40 % des cas). Il peut parfois prendre l'aspect de géodes pseudo-kystiques !

2. L'INFANTILISME SEXUEL

a) *Les caractères sexuels secondaires ne sont qu'ébauchés.*

— **Les seins** sont infantiles, peu ou pas développés; les mamelons sont rudimentaires, peu saillants; l'aréole est petite, peu colorée, la palpation ne permet pas de découvrir de tissu glandulaire.

— **Le système pileux** : les cheveux sont fournis, les cils et sourcils normaux, les poils pubiens et axillaires, par contre, souvent absents ou peu développés.

Signe inconstant cependant, puisque divers auteurs ont pu noter paradoxalement une tendance à l'hypertrichose.

b) *Les caractères sexuels primaires sont infantiles.*

— **L'examen des organes génitaux externes** montre une vulve petite, étroite, dirigée en avant; les grandes lèvres sont hypotrophiques, non pigmentées; les petites lèvres ne sont qu'à peine marquées.

Le clitoris est le plus souvent petit. Le vagin est court et étroit.

— **Les organes génitaux internes** demeurent imperceptibles au palper abdominal; le toucher rectal ne peut les explorer.

— Toutes ces malades enfin, présentent une **aménorrhée** primaire complète.

3. - LE SYNDROME DYSTROPHIQUE

De nombreuses malformations accompagnent cet « infantilisme » et lui confèrent une allure « hautement symptomatique ».

Turner (109) avait insisté sur deux des plus fréquentes; la liste s'en est bien enrichie actuellement.

a) **« Le cou palmé »,** « Webbing neck » des anglo-saxons, ou « Pterygium coli ». Il a été décrit pour la première fois, semble-t-il, par Kobilinski; Del Castillo (24) parle de « cou de Sphinx ». C'est un repli cutané qui s'étend de chaque côté du cou, de la mastoïde à l'acromion « en forme d'aile » (Turner). On l'observe dans près de un cas sur deux.

b) **« Le Cubitus valgus »** est l'exagération de l'abduction légère physiologique que présente l'avant-bras. C'est avec le cou palmé la lésion la plus fréquemment rencontrée.

c) **La coarctation aortique.** Albright et ses collaborateurs (4) ont les premiers attiré l'attention sur cette dystrophie, maintes fois retrouvée par la suite par Wilkins (116-117), Del Castillo (24-25), Ezes (34), Vullarny (112), Polani (94), etc.

d) **De nombreuses autres malformations** moins fréquentes ont été décrites; nous nous contenterons de citer des dystro-

phies cutanées (en particulier efflorescence de naevi pigmentaires), osseuses et articulaires (spina bifida, doigts, poignets, orteils mal formés, luxation congénitale de la hanche, hyperlaxiré articulaire), cardio-vasculaire (dextroposiiton de l'aorte, retrécissement mitral), rénales, sensorielles, etc...

4. - UN SYNDROME BIOLOGIQUE

a) **Les frottis vaginaux** sont constamment du type atrophique.

b) **Le taux des œstrogènes,** rarement recherché, est toujours très nettement diminué : Del Castillo (24) trouve des chiffres inférieurs à 20 U.S.; Lichtwitz (80), inférieurs à 100 U.S.

c) **Les 17 Cetostéroïdes** sont à des chiffres souvent très bas. Greenblatt et Nieburgs (47) trouvent 0,5 mgr. par 24 heures chez une fille de 15 ans. Chez les 22 malades de Grumbach (49), le taux varie de 0,2 à 4 mgr. par 24 heures; une malade atteint 5,6 mgr., une autre, 8,1 mgr.

Albright (4) attribue cette insuffisance à une faible stimulation du cortex surrenal par la luteino-stimuline hypophysaire (chiffres normaux entre 5 et 18 mgr.).

Cependant, Lichtwitz (80) relève chez une de ses malades une augmentation du taux des 17 C.S.

d) **Les hormones gonadotropes** : Il existe une augmentation fréquente de la folliculo-stimuline hypophysaire qui peut atteindre parfois des valeurs proches de celles constatées chez la femme ménopausée.

Normalement, l'élimination urinaire de la F.S.H. avant la puberté est de 0,5 U.S. par 24 heures; chez la femme réglée, de 10 à 50 U.S.; après la ménopause, les chiffres atteignent 100 à 550 U.S.

L'augmentation de la F.S.H. est pour Albright (4) le signe biologique essentiel et, de fait, elle est signalée par la presque totalité des auteurs.

Cependant, DORFF, APPELMAN et LIVESON (29) ne mettent pas en évidence de gonadotrophine (dans un cas non vérifié par la chirurgie). En 1950, HERTZ, CROMER et WESTFALL (53), l'année suivante, MARTIN et COURVOISIER ne trouvent pas d'excès de F.S.H. dans les urines de malades chez lesquelles la laparotomie et la biopsie confirment le diagnostic de syndrome de TURNER.

5. - LES CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUE

a) Dans la plupart des cas où une cœlioscopie ou une laparotomie exploratrice ont pu être pratiquées, les auteurs ont relevé une absence complète d'ovaires et un tractus génital hypoplasié dans sa presque totalité. Ils font tout au plus mention de « fragments de tissu conjonctif non identifiables ». C'est **« l'agénésie ovarienne »** de WILKINS (116).

GUINET (50 et 51) fait cependant remarquer qu'il peut être très facile de laisser passer au cours de l'intervention, la petite saillie fibreuse de un à deux centimètres, à laquelle se réduit « l'ovaire vestigial ».

b) A l'opposé, se place l'observation exceptionnelle de ATRIA, SANZ et DONOSO (8). L'autopsie d'une malade de 20 ans décédée d'un choc opératoire aigu révéla, en effet, l'existence **« d'ovaires infantiles »** contenant de nombreux follicules primaires kystiques, avec une absence complète de follicules mûrs et de corps jaunes.

GUINET note également que la malade de EZES (37) devait posséder un peu de tissu ovarien, puisque la cure de coarctation aortique fut suivie de menstruations.

Récemmenét, PERLOFF et STEIN (91) ont observé les stigmates morphologiques du syndrome de TURNER chez une femme dont les règles étaient régulières.

Inversement, KLOTZ et FOURNIER (76) ont observé plusieurs cas de nanisme avec aménorrhée primaire et dystrophies malgré la présence d'ovaires de taille normale, vérifiée par cœlioscopie.

c) Habituellement, et Del Castillo, de La Balze et Argonz (25) y insistent avec force, la biopsie permet d'affirmer l'existence d'un peu de tissu ovarien typique; il existe toujours une absence totale de formations folliculaires, mais la gonade peut être reconnue à « l'aspect particulier des fibroplastes tourbillonnants du stroma ».

Ce sont des « **ovaires rudimentaires** ».

II. - Le syndrome de Turner chez l'homme.

Toutes les premières observations publiées ne concernaient que des sujets de sexe féminin; il pouvait sembler étonnant qu'un syndrome analogue n'existât point chez le sujet mâle.

Dès 1943, Flavell (38) publiait un cas de « cou palmé » avec syndrome de Turner chez l'homme ». En 1948, Greenblatt et Nieburgs (47) signalaient à leur tour ce syndrome chez un adulte de 30 ans. Et la même année, F.-L. Plachte (93), relatant des observations d'enfants et d'adolescents présentant cou palmé, retard statural et malformations diverses, notait que deux des quinze cas étaient des garçons.

Nous avons pu relever par ailleurs dix autres observations de Dorff (28), puis de Mac Cullagh (82) en 1948; de Reforzo-Membrives, Trabucco et Escardo (100) en 1949; de de Ulhoa Cintra, Nattar de Almeida et de Oliveria (27) en 1950; de Giraud, Bernard et Vincent (39), puis de Cunningham et Hurley (21), ainsi que de Sohval (104) en 1951; de James (60) en 1952; de Sougin-Mibashan et Jackson (106), ainsi que de Prunty, Mc Swinney et Clayton (97) en 1953.

Ce sont ces 12 obs. que nous avons condensées dans un tableau inspiré de ceux présentés par Sougin-Mibashan et Prunty. L'étude permet de noter la concordance avec les symptômes classiquement rencontrés chez la femme.

I. - L'ASPECT CLINIQUE EST ANALOGUE A CELUI DECRIT CHEZ LA FEMME

a) Le retard statural est net.

A 30 ans, le malade de GREENBLATT ne mesure que 1 m. 44; à 13 ans, celui de PRUNTY, que 1 m. 25; à 10 ans, le malade de REFORZO-MEMBRIZES n'atteint que 1 m. 12. Dans 3 observations, les auteurs ont noté l'existence d'une osteoporose.

b) Les malformations rencontrées sont identiques.

Il faut noter en particulier l'extrême fréquence du « cou palmé » (10 malades) et du « cubitus valgus » (9 malades).

c) L'infantilisme sexuel.

Les testicules lorsqu'ils sont descendus, sont petits et hypoplasiques. Le pénis est le plus souvent petit; le malade de GREENBLATT (47) présente, par contre, une verge hypertrophique.

Les poils sexuels épars et de distribution féminine dans les observations de FLAVELL et de SOHVAL, sont peu abondants dans les autres cas. Le malade de SOUGIN-MIBASHAN est par contre très velu.

Relevons l'existence d'une gynécomastie chez le malade de SOHVAL. L'examen du sperme qui put être recueilli chez 3 malades révéla l'azoospermie.

d) Les dosages biologiques.

Les 17 C.S. : le taux normal dans les urines de 24 heures est d'environ 13 à 18 mgr. pendant la période d'activité génitale; l'excrétion est extrêmement faible avant la puberté et décroit dans la vieillesse.

Chez le malade de 30 ans étudié par GREENBLATT, le taux oscille autour de la limite inférieure du taux physiologique (9 à 12 mgr.); il est très abaissé chez les malades de Mac CULLAGH (21 ans) et de GIRAUD (20 ans). L'interprétation des résultats dans les autres cas est sujette à discussion étant donné le jeune âge des malades.

TABLEAU I

	Age	Taille (mètre)	Age apparent	Testicules	Sperme	Verge	Poils ambosexuels	Ostéo-porose
Flavell, 1943	21	Petite		petits	—	normale	épars de distribution ♀	—
Greenblatt, 1948	30	1,44	11	petits	azoospermie	hypertrophiée	peu abondants	0
Dorf, 1948	3	0,85	2,5	petits	—	—	0	0
Mac Cullagh, 1948	21	petite	18	petits	—	—	0	—
Reforzo-Membrives 1949	10	1,12	6	petits	—	—	0	+
De Ulhoa, 1950	14	1,09	13	non descendus	—	—	0	+
Giraud, 1951	20	1,37	11	très petits	—	petite	0	+
Cunningham, 1951	7	1,12	6 1/2	non descendus	—	—	0	0
Sohval, 1951		petite		petits	azoospermie	petite	épars de distribution ♀	0
James, 1952	2	0,80	—	—	—	—	—	—
Sougin-Mibashan, 1953	30	1,49		petits	azoospermie	normale mais impuissant.	très velu	+
Prunty, 1953	13	1,25	13	hypotrophiques G : descendu D : dans canal inguinal	—	petite	0	0

— Rossi et Caflisch auraient rapporté un autre cas (*Hel. Pædiat. Acta*, 1951, *6*, 119).

	17 C.S. mgr./24 h.	F.S.H. en U.S.	Anomalies congénitales principales			Biopsie testiculaire
			Cubitus valgus	Cou palmé		
Flavell, 1943	—	—	+	+	spinabifida	—
Greenblatt, 1948	9 à 12	0	+	+		Epithelium germinatif retardé Cell. de Sertoli ? Cell. de Leydig +
Dorf, 1948	0,5	0	+	+	ombre cardiaque élargie à la radio	—
Mac Cullagh, 1948	4,6	↗	+	±		Epithelium germinatif retardé Cell. de Sertoli ? Cell. de Leydig 0
Reforzo-Membrives 1949	0,6 à 1	0	+	+	nævi pigmentaires epicanthus bilatéral	Epithelium germinatif retardé Cell. de Sertoli normales Cell. de Leydig 0
De Ulhoa, 1950	2,4	↗	+	+		—
Giraud, 1951	3	0 infér. à 0,05 U.S.	0	+	déformations craniennes syndrome de Klippel-Feil, etc...	—
Cunningham, 1951	1,1	↗	+	+		—
Sohval, 1951	légèrement ↙	↗	+	0	anomalies cervicales vertébrales	Aplasie des tubes seminifères Cell. de Leydig +
James, 1952	1,6	↗	0	+	gros souffle systologique	—
Sougin-Mibashan, 1953	↙	↗ 96	0	+		—
Prunty, 1953	2,2	↗	+	±	Dextro position de l'aorte Epicanthus marqué	Epithelium germinatif retardé Cell. de Sertoli + Cell. de Leydig 0

L'augmentation de la gonadotrophine hypophysaire est rapportée dans 7 observations; chez quatre malades, elle ne put être mise en évidence; il est vrai que PRUNTY (97) après mesure de la gonadotrophine tous les 3 mois chez 7 garçons normaux de 12 à 14 ans, note que dans 3 cas le taux est resté inférieur à 8 unités et dans un cas seulement, supérieur à 8 ou 16 unités.

e) Les données de la biopsie testiculaire sont particulièrement importantes :

Elle a été pratiquée chez cinq des malades.

Chez le malade de GREENBLATT (47) il existe une hypoplasie des tubes séminifères avec une augmentation relative des cellules interstitielles.

Cet aspect retardé de l'epithelium germinal des tubes seminifères est retrouvé dans les cinq observations.

On n'a pas découvert de cellules de LEYDIG dans 3 cas, mais l'un de ces malades est un enfant de 10 ans, et leur présence à cet âge est classiquement rare.

L'existence de cellules de SERTOLI normales est relevée chez deux malades.

2. - RAPPORTS AVEC D'AUTRES ALTERATIONS TESTICULAIRES

Ces données de la biopsie dans les cas de syndrome de TURNER ne peuvent manquer d'évoquer d'autres descriptions d'altérations testiculaires.

Il est plus malaisé chez l'homme que chez la femme de définir les conditions anatomiques du syndrome de TURNER; ceci a été particulièrement souligné par SOUGIN-MIBASHAN et JACKSON (106), les tissus germinatifs et endocrines y paraissant en effet séparés, le testicule comprenant schématiquement des tubes seminifères constitués par un syncitium de cellules de SERTOLI, dans lesquelles sont incluses les cellules séminales et par un tissu intersticiel situé entre les tubes seminifères et renfermant les cellules de LEYDIG. Classiquement, ces trois élé-

ments : epithelium germinal, cellules de SERTOLI et cellules de LEYDIG pourraient être atteintes indépendamment les unes des autres.

On connaît l'existence du syndrome de KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT (73); ce nom résume un tableau clinique comprenant azoospermie, petits testicules gynécomastie et augmentation de l'excrétion de la F.S.H. La lésion fondamentale est une hyalinisation et une sclérose des tubes séminifères avec intégrité des cellules de SERTOLI.

DEL CASTILLO et DE LA BALZE ont décrit un syndrome quelque peu comparable, le taux de la F.S.H. étant normal et caractérisé par une absence congénitale des cellules de SERTOLI et des cellules de LEYDIG normales.

On ne peut qu'être frappés en comparant ces descriptions à celles données du syndrome de TURNER, de leur absence d'homogénéité totale et des limites floues de ces syndromes; les « cas limites » sont fréquents et il suffit de rappeler par exemple l'existence d'une gynecomastie chez le malade de SOLVAL (104) et les taux souvent contradictoires de la F.S.H.

Les travaux récents de ALBRIGHT, de HELLER et NELSON; de SIMPSON, LI et EVANS ont fait apparaître une complexité importante, que ce soit dans la participation des différentes hormones gonadotropes hypophysaires ou dans les interréactions entre cellules de SERTOLI et cellules de LEYDIG.

SOUGIN-MIBASHAN et JACKSON (106) ont tenté de donner une idée schématique d'atteinte isolée du tissu endocrine ou du tissu germinatif des testicules (tableau 2).

Ces tentatives d'isolement de syndromes proches et sans doute non indépendants les uns des autres, rendent leur étude difficile et leur diagnostic particulièrement délicat.

Comme traits caractéristiques du syndrome de TURNER, il semble que l'on puisse garder la stature petite et trapue, les anomalies squelettiques variées, la lésion gonadale demeurant un arrêt du développement de l'épithélium germinal.

TABLEAU II

Signes théoriques :

1. D'une agénésie pure du tissu germinatif.
2. D'une agénésie pure du tissu endocrine.
3. D'une agénésie mixte.

Selon Sougin-Mibashan et Jackson.

	germinatif	endocrine	mixte
Testicules	petits	normaux	petits
Sperme	0	+	0
Verge	normale	petite	petite
Puissance virile	+	0	0
Système pileux	normal	↙	↙
Voix	normale	↗	↗
Gynecomastie	0	possible	possible
Envergure	normale	↗	↗
Osteoporose	0	+	+
F.S.H.	normal	↗	↗
17 C.S.	normal	↙	↙

III. - Les manifestations androgéniques surajoutées au tableau classique chez la femme.

L'association fréquente au syndrome de TURNER précédemment décrit chez la femme, de manifestations androgéniques, n'a pas tardé à intriguer les auteurs.

Avant même l'isolement du syndrome de TURNER, MEYER (83) en 1925, et BAER (8) en 1927, avaient rapporté chacun, à l'autopsie d'une malade aux traits masculins, la découverte d'une agénésie ovarienne, un cas analogue, étant également décrit par PICH en 1937 (92).

Des signes de masculinisation, cliniques, histologiques et biologiques, accompagnent fréquemment les syndromes classiques du syndrome de TURNER.

1. - A L'EXAMEN CLINIQUE

On ne peut qu'être frappés de la silhouette trapue de ces « jeunes filles » au thorax large, aux mamelons largement écartés; on retrouve parfois une certaine macroskélie leur donnant une « allure eunuchoïde » (WENDER) (114).

Alors que l'on note en général, la rareté des **poils ambosexuels**, paradoxalement, certaines observations insistent sur une certaine hypertrichose. Une des premières malades de TURNER présentait une discrète hypertrichose des avant-bras; une autre, une pilosité discrète de la lèvre supérieure. Des poils abondants sont notés au niveau des avant-bras dans une observation de DEL CASTILLO (24), dans une de HARVIER (52); au niveau de la lèvre supérieure par VARNEY (11); sur les épaules et les bras par DEL CASTILLO; LICHTWITZ (80) a constaté une hypertrichose généralisée.

Contrastant avec un aspect infantile du périnée, le **clitoris est parfois hypertrofié** (cas d'une malade de VARNEY (80), une d'ALBRIGHT (4), deux de DEL CASTILLO (24).

Dès 1951, Jean VAGUE (110) signale que « la morphologie squelettique et graisseuse à égale distance des types masculins

et féminins, pose le problème du sexe génétique dans le syndrome de Turner, question qu'ont soulevée Laffont et Ezes (78) et laisse penser qu'un certain nombre de ces sujets sont peut-être génétiquement masculins ».

Récemment, de nombreuses observations ont insisté sur cette association de signes de virilisation aux symptômes « d'agénésie ovarienne ».

En janvier 1955, Gordan, Overstreet, Traut et Winch (42) rapportent deux cas où une pilosité nette contraste avec une toison pubienne rudimentaire, un clitoris volumineux avec des lèvres atrophiques.

En octobre 1955, Grumbach, Van Wyk et Wilkins (49) rapportent des cas atypiques, le premier de ceux-ci présentant en plus des symptômes classiques (tels que petite taille, visage vieillot, palais ogival, seins non développés, toison pubienne rudimentaire, augmentation de la F.S.H. et 17 C.S. à 4,5 mgr.) un « clitoris hypertrophié ».

En décembre de la même année, Lemaire, Housset, Michard et Sors (79) publient l'observation d'une malade répondant aux descriptions classiques, mais s'en distinguant « par l'existence d'un syndrome de virilisation assez net : morphologiquement, les épaules sont larges et le bassin étroit; au niveau de la lèvre supérieure, il existe une moustache discrète; un duvet plus qu'une pilosité franche est noté sur les membres; il est plus accentué au niveau des régions lombaires et sacrées. Enfin, contrastant avec l'atrophie de la vulve et l'aplasie des petites lèvres, le clitoris est celui d'une adulte normale ». Ces auteurs font remarquer que dans les deux cas de Gordan, comme dans le leur, les 17 C.S. sont compris entre 5 et 6 mgr. par 24 heures.

En février 1956, Greenblatt et ses collaborateurs (46) rapportent l'observation d'une malade où les stigmates du syndrome de Turner sont accompagnés d'hirsutisme et d'hypertrophie du clitoris. Il s'agit d'une jeune femme de 25 ans, aménorhéique, d'une maigreur extrême, où l'on avait remarqué dès

14 ans, l'hypertrophie du clitoris. Paraissant 14 ans, on note au moment de l'examen des poils pubiens et axillaires clairsemés, de grandes lèvres bien développées, un clitoris hypertrophié, un vagin bien formé, un utérus petit mais perçu au palper abdominal. Les flottis vaginaux sont de types atrophiques, les 17 C.S. entre 2,6 et 4,4 mgr. par 24 heures et le taux d'excrétion urinaire de l'hormone de stimulation hypophysaire varie entre 52 et 104 U.S. Une laparotomie permit de confirmer l'existence d'un utérus infantile, de trompes et de gonades rudimentaires.

2. - A L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DES OVAIRES

Dans les ébauches ovariennes des trois observations d'autopsie de Meyer (83), Baer (8) et Pich (92), on avait noté la présence de cellules épithelioïdes ressemblant aux cellules du hile ovarien.

Del Castillo, en 1951 (25), retrouve chez une malade présentant un léger hirsutisme, des ovaires rudimentaires avec inclusion de cellules spéciales ayant « des caractéristiques identiques à celles des cellules de Leydig ».

Cuinet (51), en 1954, les étudie chez une malade où n'existent pas par ailleurs de signes cliniques de masculinisation. « Ces cellules se présentent en groupements plus ou moins volumineux, localisés en profondeur dans la région intermédiaire qui sépare le hile du stroma ovarien; elles se trouvent souvent au contact de fentes vasculaires ou de nerfs. Leurs cytoplasme est éosinophile ou vacuolaire et le noyau clair avec une chromatine dispersée; nous n'avons pas vu de cristalloïdes de Reinke », mais, ajoute-t-il, cependant « on ne peut qu'être frappé des analogies avec les cellules de Leydig ».

Wilkins et Fleischman (116) disent que ces cellules dérivent probablement du bourgeon adreno-génital; Guinet (51) les assimile aux cellules sympathicotropes décrites par Berger en 1923, dans le hile de l'ovaire; il rapproche ces observations de syndrome de Turner, des cas de femmes castrées

radiologiquement ou ménopausées, chez lesquelles Simard, Bourg, Laffargue et Luscan (77) ont décrit des hyperplasies fonctionnelles où ces éléments assuraient une sécretion œstrogène ou androgène.

Dans les deux observations de Gordan et Overstreet (42), ces amas cellulaires existent; les cellules sont volumineuses, riches en granulations et semblent bien avoir une activité secrétoire.

Greenblatt (46), dans une récente publication, découvre un stroma ovarien typique, mais sans formations folliculaires: il décrit dans la région médullaire une petite zone de cellules « analogues aux cellules de Leydig », entourée de stroma ovarien, dans le hile quelques groupes cellulaires d'allure glandulaire, et à la périphérie, un groupe de glandes « disposées en forme de tubes »; mais pas de cristalloïdes de Reinke.

Dans les observations où existent des manifestations androgéniques, la tentation est grande, ainsi que le soulignent divers auteurs, de les rapporter à une secrétion de ces amas celllulaires se comportant comme un tissu intersticiel de testicule.

Pour vérifier cette hypothèse, Gordan et ses collaborateurs (42) ont administré pendant 5 jours, 5.000 U. de gonadotrophine chorionique; ils n'ont pas constaté d'élévation dans le chiffre des 17 C.S.

De même des cas ont été signalés, par Meyer (83), Rossle (102) et Guinet (50 et 51), par exemple, où la présence de ces « cellules du hile » ne s'accompagne pas de signes de masculinisation.

Greenblatt (46) ajoute même que la basse valeur des 17 C.S. chez sa malade élimine pratiquement ces cellules comme source possible de production d'androgènes.

3. - LES DOSAGES BIOLOGIQUES

Ils ont permis de découvrir des taux très variables dans l'élimination des 17 C.S.; le plus souvent bas, ils sont parfois normaux ou même très élevés.

Del Castillo rapporte ainsi l'observation d'une jeune femme de 18 ans, au clitoris hypertrophié, aux organes génitaux externes hypoplasiques avec un taux des 17 C.S. à 24,06 mgr. et chez laquelle la biopsie d'ovaires rudimentaires permit de découvrir des inclusions de cellules du hile. Une autre femme au clitoris normal, aux organes génitaux externes hypoplasiques avait un taux des 17 C.S. à 19,27 mgr. Plusieurs observations signalent des taux de 11 à 13 mgr.

Comme pour la présence des cellules du hile, on ne peut retrouver de concordance entre l'excès d'élimination des 17 C.S. et l'existence d'un syndrome de virilisation.

4. - FREQUENCE DE LA COARCTATION AORTIQUE

Albright et ses collaborateurs (4) ont les premiers attiré l'attention sur cette malformation. Wilkins (116), Del Castillo (25), Mme Wender (114) en rapportent chacun un cas; Goldman, Schroeder et Futcher (42) publient 4 autres observations.

Récemment, Polani (94) a rapporté 3 observations de syndrome de Turner avec rétrécissement aortique et le premier s'est étonné de cette extrême fréquence d'une malformation plus commune à l'homme, dans une maladie classiquement réservée au sexe féminin; fréquence confirmée par Grumbach, puisque retrouvée chez près de une malade sur 4 (49).

Signalons que la cure radicale du rétrécissement aortique de la malade de Ezes (37) fut suivie de menstrues.

Toutes ces observations semblent aller dans le sens de l'hypothèse formulée par Jean Vague (110) qu'un « certain nombre de ces sujets sont peut-être génétiquement masculins ».

C'est pour tenter de résoudre ce problème du sexe exact des malades présentant un syndrome de Turner-Albright qu'on s'est tout naturellement tourné vers les importants travaux expérimentaux entrepris à la même époque pour déceler le déterminisme vrai de la différenciation sexuelle.

Chapitre II

LE DETERMINISME DU SEXE

I. - Notion de sexe génétique.

Le sexe d'un individu se définit par rapport à sa fonction de reproduction. Il est représenté selon NEIMANN (90) par un ensemble de caractères anatomiques, morphologiques, psychologiques et cellulaires qui rendent deux individus, d'une même espèce, différents, leur permettant la production de deux variétés de cellules, les gametes dont l'union est nécessaire à la continuation de l'espèce.

On oppose au sexe apparent d'un individu - dit « sexe génital » - formé des caractères anatomiques et morphologiques propres à chaque espèce, le « sexe génétique », celui de toutes ses cellules reposant sur la constitution chromanitienne de leur noyau.

On peut aussi distinguer avec VAGUE :

1. **Le sexe somatique,** formé de l'ensemble des caractères morphologiques propres à chaque sexe.

2. **Le sexe gonophorique,** donné par l'anatomie des organes génitaux externes et internes.

3. **Le sexe gonadique,** représenté par la structure histologique des organes générateurs des gametes et les hormones qu'ils secrètent.

4. **Le sexe germinal,** spécifique des cellules reproductrices manquant donc aux individus qui n'élaborent pas de telles cellules (castrats).

5. **Le sexe génétique,** caractère inscrit dans le noyau de chaque cellule de l'organisme, supporté par l'équipement chro-

mosomique, lui-même déterminé par la fusion des gamètes mâle et femelle.

Dans le genre humain, les cellules contiendraient 48 chromosomes, dont 46 chromosomes ordinaires (ou autosomes) et 2 chromosomes sexuels. Chez la femme, les chromosomes sexuels seraient semblables X et X; chez l'homme au contraire, existerait un chromosome Y plus petit, associé à un chromosome X (Evans et Swezy 32). Au cours de la formation des gamètes, une mitose de maturation entraînera un équipement chromosomique de l'ovule de 23 autosomes et d'un chromosome sexuel X; le spermatozoïde pourra recevoir, par contre, en plus des 23 autosomes, soit un chromosome sexuel X, soit un chromosome sexuel Y.

L'œuf, formé par la réunion de deux gamètes, s'il réunit un équipement chromosomique X X, sera génétiquement femelle; s'il possède au contraire, l'équipement X Y, il sera génétiquement mâle.

L'orientation mâle ou femelle d'un œuf est donc fonction de sa constitution génétique, plus précisément de la présence ou de l'absence d'un chromosome Y apporté par le spermatozoïde fécondant.

Le développement normal de l'embryon puis du fœtus aboutira à la formation d'un être dont la constitution mâle ou femelle sera en concordance absolue avec le sexe génétique déterminé à la fécondation.

II. - Les étapes de la différenciation sexuelle.

Au début de la vie embryonnaire, l'individu est fondamentalement bisexué. Les différents caractères sexuels qui vont donner sa physionomie à l'adulte normal vont se développer à partir d'ébauches « indifférentes », en trois phases successives (Jost, 70).

1. Différenciation sexuelle des gonades, étape initiale de séparation des sexes.

2. Edification des caractères sexuels primaires. Différenciation du tractus génital.

3. Acquisition des caractères sexuels secondaires à la puberté.

La gonade est d'abord indifférenciée; son aspect initial est identique dans les deux sexes.

a) La gonade mâle se différencie pendant la 7e semaine, au cours de laquelle se développent les tubes séminifères.

Les cellules de LEYDIG vont apparaître vers la 8e semaine.

b) Ce n'est que vers la 10e semaine que l'ovaire s'ébauche.

Ainsi, entre la 7e et la 10e semaine, le sexe de l'embryon ne peut être déterminé que par la présence ou l'absence de tubes séminifères.

Le mécanisme de la différenciation sexuelle est encore mal connu.

On pense en général que les gonocytes primordiaux vont émigrer sous l'influence des chromosomes sexuels; ou bien le gêne est mâle et les gonocytes émigrant dans la médulla de l'ébauche de la gonade, vont entraîner la formation d'un testicule; ou, au contraire, le gêne sexuel est femelle et les gonocytes colonisant le cortex, vont former l'ovaire.

Notons que certains auteurs, en particulier WITSCHI, GOLDSCHMITT et VANINI, interprètent différemment cette phase initiale. Ils admettent la secrétion de substances spéciales par l'ébauche gonadique, ces substances (la médullarine et la corticine) jouant un rôle actif dans la fixation des gonocytes primordiaux.

Quoiqu'il en soit, la gonade s'organise sous l'influence directe de l'équipement chromosomique. Et après ce début d'inflexion sexuelle, va s'écouler une période où elle va demeurer le seul caractère sexuel distinctif.

Le tractus génital somatique ne va entamer sa différenciation qu'après acquisition par les gonades de leur structure caractéristique.

Au stade de la gonade indifférenciée, les voies génitales sont représentées par deux canaux, le canal de Wolff,, d'origine mésonéphrotique, apparaissant au cours de la 5e semaine, le canal de Muller, se formant à partir de la crête urogénitale au cours de la 6e semaine.

L'un de ces canaux va dégénérer; l'autre va se développer. Sous quelles influences va se faire le développement du tractus Wolffien chez l'homme, Mullerien, chez la femme ?

D'importants travaux expérimentaux vont mettre en évidence l'action des hormones sexuelles et des gonades dans cette différenciation.

III. - Le contrôle hormonale de la différenciation sexuelle.

De nombreuses expériences d'intersexualité provoquée par action des hormones sexuelles, apportent des arguments à l'hypothèse d'un contrôle hormonal de la différenciation sexuelle.

Chez les batraciens comme chez les oiseaux, on réussit à inverser le sexe même de la gonade. C'est ainsi qu'au cours d'expériences de parabiose sur de jeunes larves de batraciens, Witschi (119) a pu obtenir, soit la masculinisation d'un embryon femelle, soit inversement, la féminisation d'un embryon mâle; unissant en parabiose deux larves de taille égale et de sexe opposé, il a vu l'ébauche médullaire du mâle inhiber l'ébauche femelle de l'autre embryon, les restes de l'ébauche médullaire de ce dernier reprenant leur évolution.

Unissant, au contraire, une larve de batracien à gros ovaire, à une larve à petit testicule, il a vu la dégénérescence de l'ébauche médullaire de celui-ci et, au contraire, le développement de son ébauche corticale.

Le premier, Witschi, a donc mis en évidence une certaine prépondérance de l'action de l'ébauche médullaire mâle.

Et. Wolff, Ems. Wolff et B. Salzgeber (121) ont provoqué également, à l'aide d'une exposition aux rayons X. de la région gonadique de poulets ou de canards, l'intersexualité des gonades et du tractus génital des mâles génétiques; ils ont noté

que les intresexués par irradiation avaient « les mêmes caractères que les embryons féminisés par injection d'hormones ou greffe ovarienne ».

Chez les mammifères, par contre, les injections d'hormones sexuelles ne semblent pas influencer la glande génitale elle-même.

On cite cependant classiquement des faits spontanés qui rappellent les expériences de Witschi sur les batraciens en parabiose.

Ainsi, chez la vache, lorsque des jumeaux naissent, de sexe différent, le fœtus femelle se développe anormalement. Dans sa glande génitale le cortex régresse tandis que la partie médullaire se développe en une glande d'aspect testiculaire. Et l'évolution de l'appareil excreteur va en être troublé; les dérivés mullériens s'atrophiant, des canaux déférents se développant plus ou moins; l'aspect de la vulve demeurant cependant femelle. On désigne ces sujets anormaux sous le nom de « Free-Martins ». Grumbach (49) rapporte également que Burns (19) en 1950, aurait signalé la production d'un ovotestis chez un fœtus mâle d'opossum par administration d'œstrogènes pendant la période critique de la morphogenèse gonadique.

Une autre constation importante de ces travaux expérimentaux est de montrer qu'après une phase de réceptivité, les ébauches fœtales entrent dans une phase de détermination irreversible, les modifications intersexuelles devenant acquises définitivement.

Ces expériences permettent de soupçonner le contrôle hormonal de la différenciation sexuelle; contrôle qu'il semble logique de rattacher aux gonades fœtales.

IV. - Le rôle des gonades dans la différenciation sexuelle.

Etudiant le développement des organes génitaux du rat, Wiesner (115) dès 1934, faisait l'hypothèse d'un conditionnement hormonal de l'histogénèse mâle, la différenciation

sexuelle femelle demeurant anhormonal : la castration précoce de l'embryon des mammifères devait donc aboutir dans les deux sexes à sa féminisation.

En reprenant les expériences de DANTSCHAKOFF, mais à un stade plus jeune, DULBELCO (20), après exposition au rayonnement du radium, réussit à obtenir le développement de 14 embryons de poulet stériles, tous d'apparence femelle. Cette série exceptionnelle ne lui parut pas dûe à un simple hasard et il se demanda si les embryons mâles ne s'étaient pas transformés en embryons femelles sous l'action de quelque facteur mal connu.

C'est pour vérifier ces hypothèses, que MOORE (85) castra chirurgicalement de petits opossums au 20e jour de leur vie, dans la poche marsupiale. Il constata que malgré l'ablation des gonades, l'organogénèse du tractus génital se poursuivait d'une manière sensiblement normale.

Ces constatations permettent à l'auteur de nier le rôle des glandes génitales fœtales dans la différenciation du tractus génital, qui relèverait alors directement des facteurs génétiques.

D'autres auteurs cependant ont repris ces expériences, mais à des stades plus précoces et réussi à mieux préciser le rôle des gonades.

1. - TRAVAUX DE JOST (60 à 71)

JOST et ses collaborateurs ont étudié le rôle des glandes génitales dans la différenciation sexuelle à l'aide d'expériences de castration d'embryons de lapin et de culture in vitro d'ébauches du tractus génital de fœtus de rat.

Chez le lapin, dont la grossesse dure 30 à 31 jours, le sexe des gonades commence à apparaître à 15 jours, et la différenciation sexuelle du tractus débute à 20 jours; chez la femelle, les canaux de Wolff n'involuent qu'à partir du 24e jour.

La castration intra-utérine des fœtus est réalisée par la

voie chirurgicale. L'étude histologique des gonades prélevées va indiquer leur sexe.

a) Castration de la femelle.

L'opération pratiquée à 23 et 21 jours, ne permet pas de découvrir d'importantes anomalies. Malgré l'ovariectomie, la différenciation sexuelle du tractus de la femelle se poursuit normalement.

b) Castration du mâle.

L'opération a été pratiquée à différents stades de 19 à 24 jours.

Lorsque la castration a été faite entre 19 et 21 jours, on a pu noter une véritable inversion sexuelle dans le sens féminin; les canaux de Wolff regressent; les canaux de Muller peuvent se différencier et s'organiser suivant le type féminin. Jost a remarqué également que le développement de la prostate n'est complètement supprimé que si la castration est pratiquée avant l'apparition de toute ébauche.

Les fœtus ont été castrés à des stades plus tardifs :

A 22 jours : les canaux de Wolff ont également régressé; on peut retrouver des ébauches utérines et vaginales; les organes génitaux externes hypospades sont intermédiaires entre les types mâle et femelle.

A 23 jours : la plupart des organes continuent à se différencier dans le sens mâle.

A 24 jours : la différenciation mâle des fœtus n'a pas été perturbée.

Ainsi, une castration de plus en plus précoce entraîne un développement du tractus génital de plus en plus dans le sens femelle; à la suite d'une castration suffisamment précoce, le fœtus mâle n'acquiert aucune des caractéristiques de son sexe et se différencie dans le sens féminin.

Pour interpréter ces résultats, Jost a fait appel à l'intervention d'une secrétion testiculaire : il a pu montrer ainsi qu'un implant de cristal d'hormone mâle sur des fœtus castrés

entre 19 et 21 jours permettait un développement normal dans le sens masculin.

c) Expériences de castration unilatérale du mâle.

Elles ont également permis de soupçonner cette secrétion testiculaire.

Dans certains cas, Jost a noté la persistance possible des 2 canaux de Wolff.

Dans d'autres expériences où le testicule unique laissé au fœtus était moins bien développé, Jost a pu remarquer un développement à sens femelle du côté castré, à sens mâle de l'autre.

Dans un mâle insuffisamment castré, un développement dissymétrique analogue et de plus une différenciation femelle des organes génitaux externes.

Une expérience de greffe testiculaire sur la femelle a permis d'affirmer une action localisée du testicule fœtale : du côté greffé, l'oviducte a presque totalement été supprimé; le canal de Wolff s'est développé sur toute sa longueur. De l'autre côté, le canal de Muller est resté complet, mais il a subsisté la partie inférieure du canal de Wolff accompagnant la corne utérine.

L'hypothèse d'une intervention des œstrogènes maternels dans la différenciation féminine des castrats fut écartée à la suite d'expérience de culture in vitro de fragments du tractus génital fœtal de rat.

Jost peut donc affirmer : « Le testicule fœtal par sa secrétion est le principal responsable des différences qui distinguent les deux sexes. En son absence, l'organisme évolue dans le sens mâle quel que soit son sexe génétique » (70).

2. - TRAVAUX DE RAYNAUD ET FRILLEY (98 et 99).

Ces auteurs ont étudié le retentissement sur le tractus génital embryonnaire de la destruction locale, au moyen des rayons X, des ébauches des glandes génitales de l'embryon de souris.

Ils ont fait des constatations analogues à celles de JOST :

a) Chez les embryons femelles à ovaires détruits, le développement des différentes ébauches s'est poursuivi selon un mode normal femelle.

b) Chez les embryons mâles, le sinus uro-génital et les organes génitaux externes se sont différenciés dans le sens femelle.

Ils ont fait une constatation analogue au niveau de l'ébauche mammaire.

Si on ajoute que des observations comparables ont été faites par WELLS (113) chez le rat, il semble donc possible d'affirmer la responsabilité du testicule dans le développement sexuel du tractus génital.

Les canaux de Muller évoluent et se différencient quel que soit le sexe génétique de l'embryon, s'ils ne sont pas inhibés par la sécrétion testiculaire.

Les canaux de Wolff s'atrophient s'ils ne sont pas maintenus et stabilisés par cette sécrétion.

Toute déficience testiculaire a pour conséquence le développement d'organes féminins.

On connaît mal la nature de sécrétion fœtale testiculaire; on la considère en général comme un androgène dérivé des cellules de LEYDIG fœtales; mais comme le souligne GRUMBACH (49), ses effets ne sont pas entièrement superposables à ceux de la testostérone ou des autres androgènes connus.

V. - Application au syndrome de Turner.

C'est à la lumière de ces travaux expérimentaux que nombre d'auteurs se sont demandés si une atteinte embryonnaire précoce de la gonade n'avait pas eu pour conséquence le développement selon le phénotype femelle de tous les malades atteints de syndrome de TURNER, quel que soit leur sexe génétique.

On a déjà dit leur étonnement devant ce « droit » exclusif

apparent du sexe féminin à une agénésie des gonades, cette affection semblant inexistante chez le mâle.

Jost ne relève guère, en effet, que 2 hommes absolument agonadiques : l'observation par Meyer (83), en 1925, d'un fœtus de 27 cm. dépourvu de testicules, de canal déférent et de vésicules séminales, mais possédant une prostate et des organes génitaux externes masculins; et celle d'un adulte de 18 ans, rapportée par Altmann (5).

Jost conclut en la possibilité pour certaines « femmes » agonadiques de porter un assortiment chromosomique mâle. Laffont et Ezes (78), Vague (110) se rallient à cette même hypothèse d'un arrêt du développement de la gonade à un stade très précoce, cet arrêt entraînant la persistance du canal de Muller, dont la différenciation va se faire en dehors de tout facteur hormonal embryonnaire.

Malgré l'accumulation des faits d'expérimentation et des observations cliniques, la preuve décisive de la valeur de cette hypothèse manquait : la mise en évidence de chromosomes sexuels mâles dans le noyau de ces individus, dont le phénotype est féminin.

Chapitre III

LE DIAGNOSTIC CHROMOSOMIQUE DU SEXE

C'est à Barr et à Bertram (12) que l'on doit la première tentative d'une détermination possible du sexe génétique, par examen des cellules somatiques.

I. - Mise en évidence d'une « chromatine sexuelle ».

Une idée admise par tous les généticiens est que le sexe est inscrit dans l'équipement chromosomique de toutes les cellules du corps.

En 1949, Barr et Bertram (12) ont étudié les cellules nerveuses du ganglion hypoglosse de la chatte. Ces cellules possèdent un volumineux nucléole fortement teinté par les colorants basiques. Et situé contre ce nucléole, mais pouvant s'en séparer pendant la croissance du noyau, ils ont mis en évidence dans près de 40 % des neurones, une masse de chromatine de 1 micron de diamètre environ : « le satellite nucléolaire ». Par contre, ils n'ont pu découvrir ce corpuscule para-nucléolaire que très rarement chez le mâle.

Cette fréquence, différente selon le sexe du satellite nucléolaire, fut retrouvée dans 12 autres régions du système nerveux par Barr, Bertram et Lindsay (13). Elle était en particulier évidente dans les cellules des ganglions sympathiques.

L'aspect de ce « satellite nucléolaire » n'était cependant pas constant. C'est ainsi, par exemple, que dans le noyau de la névroglie, les auteurs le retrouvaient sous forme d'un

« croissant plan convexe » accolé à la membrane nucléaire. Le terme de « chromatine sexuelle » fut donc préféré à celui de « satellite nucléolaire ».

La signification sexuelle de cette masse de chromatine ne faisait en effet aucun doute pour Barr et Bertram. Confirmation fut apportée par Moore et Barr (13), qui la retrouvèrent dans le noyau des neurones chez le chien, la loutre, la martre, le furet, le raton laveur, le skunk, le daim, la chèvre; par Coidan (20) chez la vole (rongeur de la famille du rat musqué) et le rat coton; par Prince (96), chez le macchacus rhésus.

II. - Extension - Application à l'homme.

Barr et Bertram ont cherché à retrouver cette même différence dans la morphologie nucléaire de toutes les autres cellules somatiques. Ils ne l'ont pas découvert toujours avec la même netteté.

Coidan (20) ne la constata pas tout d'abord, ni chez le gorille, ni chez l'homme; Brusa (17) confirma sa présence chez le rat; Moore et Barr eux-mêmes (87) ne purent affirmer son existence chez le rat, le cobaye, la souris, la marmotte américaine, le lapin, le hamster, le noyau des neurones de ces animaux contenant en effet de nombreux corps chromatiniens.

Dès 1950, cependant, ces mêmes auteurs mirent en évidence dans les cellules nerveuses de ganglions prélevés chez des femmes au cours de sympathectomies lombaires et de stellectomies, un satellite nucléolaire qu'ils ne purent par contre retrouver avec la même fréquence dans les mêmes cellules chez l'homme. Bertrant et Girard (15) ont confirmé la présence de la chromatine sexuelle dans la majeure partie des centres nerveux.

Les résultats les plus démonstratifs chez l'homme furent obtenus par Moore, Graham et Barr (89) et par Moore et Barr (86) par l'examen des cellules de l'épiderme.

Dans les noyaux de la stratum spinosum de Malpighi chez

la femme, existe située tout contre la face interne de la membrane nucléaire, une masse de chromatine distincte des autres particules chromatiques et du nucléole. Très fréquente chez la femme (70 %) cette masse de chromatine est rarement mise en évidence dans les noyaux de l'homme (5 %).

Selon NEIMANN et ses collaborateurs (90) les fibres musculaires lisses se prêtent encore mieux à cette étude : à l'une des extrémités de leur noyau très allongé un corpuscule chromatinien se rencontre très visible dans 60 à 80 % des noyaux féminins; il manque toujours chez l'homme.

En 1954, DAVIDSON et SMITH (23) étudient dans le même but, les polynucléaires neutrophiles sanguins, et en juillet 1955, MOORE et BARR (88), les frottis de muqueuse buccale.

GRAHAM enfin (43) découvre cette même différence sexuelle dès la vie embryonnaire et affirme la possibilité de déterminer le sexe d'un embryon par l'étude de ses cellules somatique et des cellules de la membrane amniotique (44); chez le chat, les prélèvements de membrane amniotique ont permis de reconnaître le sexe de 19 embryons dont les organes génitaux étaient reconnaissables; les résultats étant toujours en concordance avec ceux donnés par l'étude de la peau des cellules nerveuses et des polynucléaires neutrophiles.

III. - Signification de la chromatine sexuelle. Rapports avec les chromosomes sexuels.

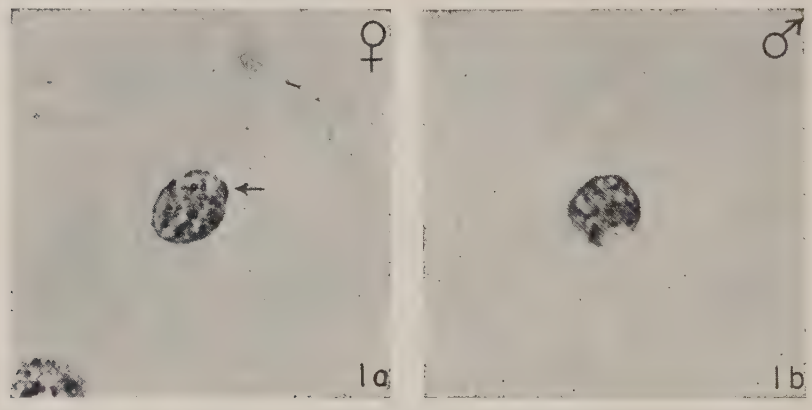
On sait que les auteurs s'accordent pour reconnaître l'existence chez la femme de deux chromosomes sexuels XX et chez l'homme d'un chromosome sexuel X et d'un chromosome Y beaucoup plus petit.

Des expériences physico-chimiques délicates ont permis de mettre en évidence des variations de taille, de colorabilité et de siège du satellite nucléolaire, analogues au reste du « matériel » chromatinien. Il aurait cependant une composition chimique plus stable, BARR ayant constaté qu'il se désagrège

plus lentement que les autosomes au début de la dégénérescence cellulaire.

Dès 1949, Barr et Bertram ont admis que le satellite nucléolaire devait être constitué par la « fusion des portions heterochromatiques des deux chromosomes X »; ce serait la taille réduite du chromosome Y qui expliquerait la non visibilité, par les moyens d'investigation habituels, du satellite chez l'homme.

En 1953, grâce à la technique de coloration spéciale de Hsu et Pomehat (55), ces mêmes auteurs ont pu constater la réalité de cette fusion des deux portions heterochromatiques des chromosomes sexuels X en un seul corpuscule.



Micro-photo d'après MOORE et BARR (87)

Il se forme ainsi une seule masse de chromatine assez importante et assez typique pour devenir clairement distincte du reste de la chromatine nucléaire. C'est ce bloc reconnaissable qui paraît constituer le « satellite nucléolaire », la « chromatine sexuelle ».

Elle est en effet très riche en acide désoxyribonucléique, comme les chromosomes sexuels, le reste du matériel chromatique comprenant surtout des acides ribonucléiques : des colorations spécifiques, notamment la méthode de Feulgen, différencient ces deux acides; or, la chromatine sexuelle est

constamment Feulgen +, la plupart des autres corpuscules intra-nucléaires et notamment le nucléole étant par contre, Feulgen négatif.

IV. - Méthodes pratiques de diagnostic cytologique du sexe génétique.

1. - DETERMINATION DU SEXE PAR BIOPSIE DE PEAU.

La technique utilisée par Barr, Moore et Graham est la suivante : « Prélèvement de peau à la face externe de l'avant-bras. Fixation immédiate dans le liquide de Davidson (formol : 20 parties, alcool à 95° : 30 parties, acide acétique : 10 parties, eau distillée : 20 parties). Fixation pendant 24 heures à l'alcool à 70°, puis enrobage en parafine; coupe au microtome de 5 microns. Coloration à l'hematoxyline ou à l'hématéine éosine de Harris, ou emploi de la coloration de Feulgen. Examen, à l'immersion, d'au moins 100 noyaux. On ne retient que les noyaux bien établis, à limites nucléaires intactes, et bien colorés. Il est indispensable de varier sans cesse la mise au point pour étudier le relief des organites intra-cellulaires. »

Résultats : Chez la femme, dans 60 à 70 % des noyaux, on retrouve la petite masse de chromatine sexuelle plan convexe, plaquée contre la membrane nucléaire.

Chez l'homme, on peut observer une masse semblable dans 5 % des noyaux.

Neimann et ses collaborateurs (90) insistent sur la qualité du matériel et la nécessité d'une technique parfaite. Ils ont « constaté la présence de la chromatine sexuelle dans 50 à 60 % des noyaux féminins et dans moins de 10 % des noyaux masculins ».

Les cas douteux seraient très rares.

2. - DETERMINATION DU SEXE PAR L'ETUDE DES NOYAUX POLYNUCLEAIRES

Neimann rapporte les travaux de Davidson et Smith. Ces auteurs ont remarqué que 3 % des leucocytes polynucléaires de la femme présentent une petite masse de chromatine bien isolée, de 1,5 micron réuni, à l'un des lobes, par un pédicule très grêle. Son aspect en baguette de tambour l'a fait dénommé « drumstick ».

Chez l'homme, il n'existe rien de semblable.

Les fausses images de drumstick (petits lobes nucléaires, éléments en raquette...) sont fréquents et rendent la lecture des lames assez délicate. Neimann insiste donc sur une technique impeccable d'étalement et de coloration. Mais la découverte d'un ou deux « drumstick » suffit pour affirmer le sexe féminin.

Les résultats paraissent très sûrs : sur 100 lames, Davidson et Smith n'ont hésité que sur 2 cas; Briggs et Kupperman (16), ainsi que Neimann (90) confirment sa valeur.

3. - METHODE DES FROTTIS BUCCAUX

Cette technique récemment utilisée par Moore et Barr est la suivante (88) :

« Prélèvement avec une spatule mousse; étalement sur lame enduite d'ovalbumine; fixation immédiate dans le mélange de Papanicolaou (alcool-éther à parties égales); coloration par l'hématoxyline de Harris comme pour les frottis vaginaux, ou au crésyl echt violet, différenciation à l'alcool à 95°, puis à l'alcool absolu; clarification au xylol. La coloration de Feulgen peut être employée. »

Dans 100 % des lames, chez la femme, les auteurs reconnaîtront la chromatine sexuelle appliquée contre la membrane nucléaire. Dans les noyaux d'homme on ne la retrouverait jamais.

Cette méthode a été appliquée par Moore et Barr à 140 personnes (59 femmes et 81 hommes). Ils insistent sur la facilité

du prélèvement et le fort pourcentage des cellules de femme contenant une chromatine sexuelle visible. NEIMANN (90) déclare que la lecture des lames est beaucoup plus facile que celle des biopsies de peau, 60 à 80 % des noyaux possédant cet attribut chromatique sexuel.

Les travaux de BARR, MOORE et de leurs collaborateurs semblent donc apporter un moyen de contrôler le sexe génétique des individus. Des publications ultérieures ont confirmé la valeur de la méthode.

L'importance de cette découverte n'échappe à personne. Elle peut permettre de renouveller l'intérêt de l'étude des ambiguités sexuelles; elle peut apporter des précisions nouvelles dans l'étude des tumeurs; les travaux de SOHVAL et GAINES (105), de HUNTER (58), POLANI, LENNOX, TAVARES (108)... paraissent ainsi confirmer l'ancienne théorie de ASCHENAZY (1922) BLAND et SUTTON d'une origine parthénogénétique des tératomes : ces tumeurs se développeraient par division parthénogénétique de gonocytes issus de la gonade primitive. Chez la femme dont les gonocytes ne peuvent renfermer que 2 chromosomes X le sexe des tératomes devait être obligatoirement féminin; chez l'homme, aux cellules renfermant un chromosome X et un chromosome Y, on devait découvrir des tératomes tantôt mâles, tantôt femelles.

L'étude de 21 tératomes par POLANI, HUNTER, LENNOX (58) a montré une morphologie femelle des noyaux des cellules des 12 tumeurs portées par des femmes; sur les 9 portées par des hommes, cinq étaient cytologiquement femelles, et quatre mâles !

Dans le problème qui nous intéresse, cette méthode va permettre de contrôler le bien fondé de l'hypothèse d'un sexe génétique mâle possible de certaines malades atteintes d'agénésie gonadique, hypothèse ayant déja l'appui des résultats expérimentaux de JOST et RAYNAUD.

Chapitre IV

APPLICATIONS CLINIQUES
CONCEPTION NOUVELLE DU SYNDROME DE TURNER

I. - Le sexe des malades présentant un Syndrôme de Turner.

Les observations relatant l'étude du sexe chromosomique des malades atteints de syndrome de Turner n'ont pas tardé à se multiplier.

Barr et collaborateurs ont découvert dans l'étude de 12 malades, 10 mâles génétiques et 2 femelles.

En 1954, Polani, Hunter et Lennox (94) ont déterminé par biopsie de peau le sexe des trois malades chez lesquelles l'association d'un coarctation aortique leur avait paru étonnante par sa fréquence. Dans les 3 cas il s'agissait de sujets génétiquement masculins.

Malades	Age	Sexe apparent	F.S.H.	mgr. 24 h 17 C.S.	Sexe génétique
1	20	♀	96	3-5	♂
2	18	♀	96	6-4	♂
3	10	♀	8	4-8	♂

La même année Wilkins, Grumbach et Van Wyk (118) avec l'aide de Barr ont étudié la peau de 8 de leurs malades : 6 étaient mâles, 2 femelles.

En 1955 Ehrengut (31) sur 3 cas a trouvé 2 fois le sexe génétique mâle et 1 fois le sexe femelle. Fait intéressant d'ailleurs, l'ad-

ministration d'œstrogènes aux 2 mâles génétiques a permis l'apparition de règles.

Schoen, King, Baritell et Knigge (103) rapportent un cas plus complexe qu'ils dénomment d'ailleurs volontairement « pseudo-hermaphrodisme avec multiples anomalies congénitales » et que la biopsie cutanée révèle être de sexe génétique mâle.

Grumbach, Van Wik et Wilkins (49) étudient en détail 22 cas : 20 sont des mâles génétiques, 2 des femelles.

Gordan, Overstreet, Traut et Winch (42) ont découvert un sexe chromosomique mâle chez 2 malades présentant des manifestations androgéniques.

C'est une observation analogue que rapportent Lemaire, Housset, Michard et Sors (79), typique du syndrome de Turner, mais s'en distinguant par des signes de virilisation assez nets et une augmentation relative des androgènes (17 C.S. : 5,2 mgr.) par rapport aux œstrogènes (la folliculine n'étant retrouvée qu'à l'état de traces indosables). L'examen histologique de la peau, démontre qu'il s'agit d'un sujet génétiquement mâle.

En 1956 Greenblatt, Carmona et Hidgon (46) publient l'observation d'une « grande femme d'allure eunuchoïde » chez qui ils remarquent la coexistence de composantes mâles et femelles dans les structures rudimentaires des gonades : le sexe chromosomique s'est révélé pourtant du type féminin.

Niemann, Pierson et collaborateurs (90) ont étudié 3 sujets chez lesquels ils ont retrouvé un équipement chromosomique femelle.

Riviere, Stoll et Maraud ont étudié le sexe génétique par la méthode de Moore sur biopsie cutanée d'un cas de syndrome de Turner (101).

« Jacqueline G..., âgée de 16 ans est venue à terme dans des conditions normales sans que la grossesse maternelle eût été troublée par le moindre incident. Ses parents n'ont rien remarqué de particulier jusque vers 5 ans. A partir de cet âge, ils ont été frappés par la lenteur du développement physique et intellectuel. Leur inquiétude les a conduits à essayer sous contrôle médical des thé-

rapeutiques diverses, extraits thyroïdiens, hormone somatotrope, extraits hépatiques, etc... mais sans résultat.

» A 16 ans, la malade mesure 1 m. 28, pèse 40 kilos. Elle ne suit aucune classe son psychisme resté infantile est celui d'une enfant de 6 à 7 ans. Elle n'a présenté aucun écoulement menstruel. Aucun trouble fonctionnel n'est mis en évidence par l'interrogatoire; hormis un certain degré de polyphagie.

» A l'examen, on constate une obésité diffuse, sans répartition particulière, des seins assez volumineux, purement adipeux (la palpation n'y révèle aucune trace de glande mammaire), une absence complète des autres caractères sexuels secondaires, un léger trabisme divergent, et une hypotonie musculaire marquée. Aucune autre malformation n'est décelable par les moyens d'investigation habituels.

» Nous hospitalisons Jacqueline G... en vue de dresser un bilan et de préciser l'étiologie de cet état.

» La cœlioscopie (Dr J.-P. Secousse) révèle « d'emblée une » excellente vision de tout le petit bassin en position de Trende- » lenbourg accusée. On ne voit ni ovaire, ni utérus. A la place de » l'utérus, on découvre seulement une petite masse rouge allongée » dans le sens tranversale, prolongée de deux formations pou- » vant faire penser aux ligaments larges, mais n'ayant aucune- » ment la morphologie d'un utérus normal. »

» La radiographie de la selle turcique est normale tandis que la radiographie des poignets montre « d'importantes modifications » de la ligne méta-épiphysaire du radius des deux côtés avec une » certaine aplasie du scaphoïde droit. Il existe un déjettement de » la main en dehors avec hypogénésie du 5e métacarpien » (Dr Delorme). Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires s'est avéré sensiblement normal (8 mgr. par 24 h.) et nous n'avons pas fait de dosage des gonadotrophines dans les urines, car, contrairement, à ce que la majorité des auteurs avance, la gonadotrophinurie ne semble pas toujours atteindre des taux supranormaux dans le syndrome de Turner et, de ce fait, perd de son intérêt diagnostic.

» Nous avons pratiqué l'examen des noyaux des cellules, selon la méthode de MOORE, sur une biopsie cutanée obligeamment pratiquée par le Dr FRUCHARD au niveau de la région axillaire. Dans 90 % des cas, les noyaux se sont révélés dépourvus de cette motte chromatinienne particulière et d'après les données des auteurs précédents, il est ainsi possible de poser le diagnostic d'un individu génétiquement mâle. »

Ainsi, sur 44 cas publiés de syndromes de TURNER avec recherche du sexe génétique (en ne retenant pas la publication de SCHOEN), 35 malades se sont révélés être des mâles et seulement 9 des femelles.

Les données du problème paraissent donc changer : ce n'est plus le « droit » exclusif des femmes à l'agénésie gonadique qui paraît étonnant, mais bien cette prédominance du sexe génétique mâle. GRUMBACH (49) suggère que la gonade mâle, se différenciant embryologiquement avant l'ovaire, peut subir plus tôt les effets de quelque facteur encore inconnu. NIEMANN et ses collaborateurs (90) soulignent cependant que cette prédominance masculine ne peut pas encore avoir de signification absolue étant donné le chiffre restreint des observations.

Il faut noter que la concordance entre des signes de virilisation, même nets, et un sexe chromosomique mâle, n'existe pas toujours. C'est ainsi, par exemple, que la malade de GREENBLATT (46) présentant hirsutisme, hypertrophie du clitoris, s'est révélée de sexe féminin. EHRENGUT (31) signale cependant que dans ses observations, l'enfant chromosiquement femelle présente un diamètre thoracique diminué; les deux individus génétiquement mâles, au contraire, un diamètre thoracique plus élevé.

II. - Discussion.

Les résultats de la recherche du sexe chromosomique, selon la méthode de BARR, MOORE et GRAHAM dans le syndrome de TURNER semblent donc aller dans le même sens que les données de l'expérimentation de JOST, RAYNAUD ou WELLS chez l'animal.

Greenblatt (49) insiste sur les nombreuses analogies qui existent entre ce « trouble » de la différenciation sexuelle chez l'homme et les résultats des expériences de castration de l'embryon de lapin. Il rapporte 22 cas typiques de syndrome de Turner et deux cas atypiques.

— Le premier est celui (déjà signalé précédemment) d'une « dysgénésie gonadique » avec hypertrophie du clitoris.

— Le second cas est celui d'un enfant de 8 ans et demi présentant plusieurs stigmates du syndrome de Turner, mais avec existence d'un phallus hypospade, au lieu des organes sexuels externes d'aspect féminin habituels. Une laparotomie permit de découvrir :

— Du côté gauche, un ovaire rudimentaire analogue aux descriptions classiques du syndrome de Turner.

— Du côté droit, par contre, une gonade suffisamment différenciée pour contenir quelques canaux séminifères, avec présence d'un canal différent. Dans des tableaux particulièrement évocateurs, Grumbach a comparé les résultats des expériences de Jost avec les symptômes classiquement rencontrés dans le syndrome de Turner (tabl. III), avec les signes qu'il a découvert dans son premier cas atypique (T. IV); enfin, avec les étonnantes constatations de sa dernière observation, qui ne peuvent manquer, en effet, d'évoquer les effets d'un castration unilatérale ou d'une greffe testiculaire chez l'embryon (Tableau V).

Si l'application des données de l'expérimentation au syndrome de Turner éclaire d'un jour nouveau le problème, elle ne le résoud pas entièrement. Guinet (51) souligne en particulier que les expériences de castration embryonnaire « portent à un moment précis alors que la gonade est différenciée et que les gonoductes attendent l'impulsion qui permettra à l'un d'eux d'évoluer, puis de se stabiliser. La malformation turnérienne, au contraire, pose un problème complexe dont les données précises nous échappent encore, tant en ce qui concerne la lésion initiale, que son retentissement sur la gonade en place. »

TABLEAU III

	Lapin		Syndrome de Turner classique	
Sexe chromosomique	♀	♂	♀	♂
Gonades	Castration avant le 20e jour		Eléments germinatifs 0 Eléments mésonéphrotiques + à ++	
Conduits génitaux	♀	♀ dérivés wolfiens inexistants	♀	♀
Organes gén. ext.	♀	♀	♀	♀

TABLEAU IV

	Lapin	Cas atypique I de Grumbach
Sexe chromosomique	♂	♂
Gonades	Castration au 22e-23e j.	Eléments germinatifs 0 Eléments mesonophrétiques +++ Cell. de Leydig +++
Conduits gén. ext.	♀ (± ♂)	♀ (± ♂)
Org. gén. ext.	Hypospades, tendant à se différencier dans le sens ♀	Ambigus Clitoris (? ou tubercule génital) hypertrophié

TABLEAU V

	Lapin		Cas atypique II de Grumbach	
Sexe chromosomique	♂		♂	
Gonades	Castration unilatérale avant le 20e jour		élém. germ. ♂ + él. meson. +++	élem. germ. O él. meson. +++
	côté intact (testicule)	côté castré		
Cond. gén. ext.	♂	♀ (± ♂)	♂	♀ (± ♂)
Organes gén. ext.	♂	♂	♂	♂ hypospade

Cet auteur ajoute qu'étant donné l'absence de toute formation germinative, « il est logique de situer la perturbation à une époque très précoce de l'embryogénèse et à en faire une anomalie évolutive du gonocyte primordial. Le syndrome de TURNER apparaît moins comme une castration, c'est-à-dire la suppression d'une gonade préexistente, que comme un défaut, dans le déroulement des phénomènes qui permettent *la création* d'une gonade. »

L'étude histologique de la gonade prélevée par biopsie dans certains cas de syndrome de TURNER, comme nous l'avons souligné, frappe en effet par sa ressemblance avec la gonade primitive non différenciée; « on ne retrouve qu'un stroma non spécifique, des restes d'origine mésonéphrotique, mais aucune structure folliculaire, ni d'ailleurs aucun tube séminifère » (79).

Selon EHRENGUT (31), c'est dès le premier mois fœtal que doit avoir lieu la destruction des cellules sexuelles.

III. - Nouvelle conception du Syndrôme. Sa place dans les faillites de la différenciation sexuelle.

Le syndrome de TURNER, « agénésie ovarienne » de WILKINS (116), « infantilisme ovarien » de HARVIER (52), encore appelé « syndrome de l'ovaire rudimentaire » par DEL CASTILLO et ses collaborateurs (25) ne peut donc plus, semble-t-il, être considéré comme une affection représentant au maximum « l'hypogonadisme femelle embryonnaire ».

ALBEAUX-FERNET et DERIBREUX (3) ont proposé le terme de « dysgénésie ovarienne », qui permet « d'englober les cas d'anomalies congénitales traduites par l'absence d'ovaires, l'existence d'ovaires rudimentaires ou l'association d'agénésie ovarienne et de symptômes de virilisation. »

EHRENGUT (31), sous le nom « d'agénésie sexuelle », distingue une agénésie testiculaire et une agénésie ovarienne.

Avec la majorité des auteurs, il semble que l'on doive préférer celui de « dysgénésie gonadique » qui paraît insister sur un trouble précoce de la différenciation sexuelle, sans présumer du sexe génétique de l'individu.

Ce terme permet le légitime rapprochement entre le syndrome décrit chez l'homme d'agénésie testiculaire et celui décrit sous le nom d'agénésie ovarienne chez des individus génétiquement mâles ou femelles.

Dysgénésie gonadique

Atteinte de la gonade embryonnaire

Chez des individus génétiquement mâles		Chez des individus génétiquement femelles
atteinte tardive ?	atteinte précoce par analogie avec les expériences de JOST	
↓	↓	↓
Testicules rudimentaires (ou absents ?)		Ovaires rudimentaires (ou absents) ± signes de masculinisation

Cette « faillite » du développement sexuel ne peut qu'attirer la comparaison avec les autres troubles de la différenciation sexuelle.

Grumdach (49) a tenté une classification du développement ambisexuel des individus mâles chromatiques considérant que dans sa forme la plus sévère, la dysgénésie gonadique peut être regardée comme la forme extrême du pseudohermaphrodisme mâle. Ce sont, dit-il, des mâles génétiques qui se sont complètement féminisés.

Il envisage ainsi les effets d'une insuffisance du testicule fœtal.

1. Dysgénésie gonadique.
   a) Typique simulant la femme.
   b) Avec hypertrophie clitoridienne.

2. Pseudohermaphrodisme mâle classique.
   a) Simulant la femme avec « testicules féminisés » (Morris) et vestiges Wolffiens.
   b) Organes génitaux externes ambigus ou à tendance mâle.
      — Prédominance des dérivés Mulleriens.
      — Prédominance des dérivés Wolffiens.

3. Mâle hypospade avec scrotum bifide.
(Testicules intra abdominaux ou inguinaux).

Au terme de ce travail, il nous reste à souligner de nouveau l'importance des travaux que nous avons rappelés, et en particulier à insister sur la rigueur de l'observation clinique qui a permis à des auteurs tels que Vague, Ezes ou Laffont de poser les données d'un problème et d'entrevoir une solution conforme aux résultats des expérimentations délicates de Jost et Raynaud sur l'animal, solution contrôlée par l'application de méthodes biologiques précises mises au point par Barr, Moore et leurs collaborateurs.

Les quelques réserves que nous pouvons faire ne sont que d'ordre général; elles sont liées à l'application légitime de la loi générale de transposition des données de l'expérimentation de l'animal

à l'homme et à la reconnaissance de la valeur de la méthode de diagnostic cytologique du sexe chromosomique.

Quant à la cause initiale de cette affection, elle demeure inconnue.

On sait la fréquence des dystrophies et des malformations congénitales succédant à des grossesses pathologiques; on connait de multiples facteurs mécaniques, physiologiques, chimiques ou biologiques capables expérimentalement de conditionner de telles anomalies.

Mais dans les observations cliniques de syndrome de Turner publiées, il est vraiment exceptionnel de pouvoir seulement soupçonner l'influence possible de facteurs quelconques (de l'hérédo-syphilis toujours classiquement citée, aux réactions immunologiques. aux carences vitaminiques...).

Bien mystérieuse, demeure la pathogénie du syndrome de dysgénésie gonadique.

La découverte du « mécanisme dernier » de cet arrêt du développement des gonades et de la coexistence de malformations dystrophiques nécessitera des études supplémentaires délicates; elles permettront peut-être alors d'expliquer ce groupe complexe de déformations étudiées sous les noms de syndromes de Klippel-Feil. de syndrome d'Ehlers-Danlos, d'Arthromyodisplasie congénitale. de syndrome d'Ehlers-Danlcs, d'Arthromyodysplasie congénitale, Albright, affections dont les analogies ont été déja soulignées par les auteurs suisses Rossi, Caflish et Angst.

CONCLUSIONS

1. - Des observations identiques aux premières descriptions de Turner en 1938 se sont multipliées. Elles ont permis de mieux individualiser, chez la femme, un syndrôme associant une stature petite et trapue, un infantilisme sexuel et des malformations variées; des signes biologiques sont le plus souvent retrouvés : un taux réduit des 17 CS et une exagération de l'excrétion urinaire de l'hormone de stimulation folliculaire (F.S.H.). L'arrêt précoce du développement des gonades retrouvés en général sous l'aspect d'ovaires rudimentaires, semble responsable du tableau clinique habituellement observé.

Seules, une dizaine d'observations analogues ont été publiées chez l'homme. La fréquence de manifestations androgéniques, cliniques, histologiques et biologiques surajoutées au tableau clinique habituellement décrit chez la femme, a entraîné divers auteurs à poser le problème du sexe génétique exact de ces malades.

2. - Après un bref rappel embryologique des étapes du développement sexuel, nous avons rapporté les importants travaux d'expérimentation qui ont permis de soupçonner le contrôle hormonal de la différenciation sexuelle et de mettre en évidence le rôle fondamental de la gonade mâle embryonnaire, son insuffisance entraînant un développement sexuel des individus dans le sens féminin.

Il manquait encore la preuve absolue d'une application légitime de ces travaux au Syndrôme de Turner.

3. - Barr et Bertram ont réussi à mettre en évidence une chromatine sexuelle aisément visible dans le noyau des différentes cellules somatiques.

Des méthodes pratiques de diagnostic cytologique du sexe chromosomique par biopsie de peau, étude des polynucléaires sanguins ou des frottis buccaux ont été mises au point.

4. - L'application de ces méthodes aux malades présentant un syndrôme de Turner a permis de confirmer l'hypothèse formulée de la possibilité d'un sexe génétique mâle, opposé donc au phénotype femelle le plus souvent rencontré.

Le Syndrôme de Turner ne doit donc plus être considéré comme une maladie spécifiquement féminine d'agénésie ovarienne, avec quelques rares observations chez l'homme d'agénésie testiculaire — mais bien comme un trouble de la différenciation sexuelle dans les deux sexes, entraînant le plus souvent une non « création » de gonade. Cette « dysgénésie gonadique » a pour conséquence en général le développement selon le type femelle de tous les individus quelque soit leur sexe génétique.

La cause initiale de cette faillite de la différenciation sexuelle et des anomalies associées demeure inconnue.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :

Le Doyen :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
SARIC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 12 Juillet 1956.
le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Albeaux Fernet M. et Deribreux J., *B.M. Soc .Méd. Hôp. Paris*, 1949, *65*, 424-436.
2. Albeaux fernet M. et Deribreux J., Tchekoff S. et Breant P., Presse Méd., 1951, *59*, 285-290.
3. Albeaux-Fernet M. et Deribreux J., *Sem. Hôp. Paris*, 1955, *31*, 3135-3144.
4. Albrigh F., Smith P. et Fraser R., *Amer J. Méd. Sc.*, 1942, *204.*, 625-649.
5. Altman, *Virchows Arch. Path. Anat.*, 1930, *276*, 455 (in Jost).
6. Atria A., Sanz R. et Donoso S., *J. of. Clin. Endocr.*, 1948, *8*, 397-405.
7. Azerab E., Grupper Ch., Nataf J., Housset E. et Bourillon A., *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, *64*, 1148-1153.
8. Baer W., Vollkommene Angeborene Aplasie beider ovarien infantiles genitale, viriler habitus. *Zentralbl f. gynäk*, 1927. *51*, 3241-3245 (in Del Castillo).
9. Barr M.-L., *Anat. Rec.*, 1954, *118*, 280.
10. Barr M.-L., *Anat. Rec.*, 1955, *121*, 387.
11. Barr M.-L.,*Surg. Gynec. Obstr.*, 1954, *99*, 184-186.
12. Barr M.-L., Bertram E.-G.,*Nature Lond.*, 1949, *163*, 676.
13. Barr M.-L., Bertram E.-G., Lindsay H.-A., *Anat. Rec.*, 1950, 107-283.
14. Barr M.-L., Hobbs G.-L., *Lancet*, 1954, *1*, 1109-1110.
15. Bertrand I., et Girard Cl., Académie Nationale de Médecine, séance du 29 mai 1956.
16. Briggs D.-K, Kupperman H.-S., Third annual meeting of inter-Society Cytology Council. Cleveland (Ohio), 11 nov. 1955 (In Neimann).
17. Brusa A., *Anat. Anz.*, 1952, *98*, 343 (In Moore et Barr).

18. Buess H., *Gynecologia*, 1950, *129*, 359-390.

19. Burns R.-K., *Arch. d'Anat. microsc. et morph. exp.*, *1950*, *39*, 467 (in Grumbach).

20. Coidan R.-S., *J. Comp. Neur.*, 1952, *97*, 61 (in Moore et Barr).

21. Cunningham G.-C. et Hurley J.-F., *J. Pediat*, 1951, *38*, 738.

22. Dantschakoff V.,*Bull. Soc. Biol.*, 1937, *71*, 269.

23. Davidson W.-M., Smith R.-D., *Brit. Med.*, 1954, *1*, 1379.

24. Del Castillo E.-B., de la Balze F.-A., Argonz J., *J. Clin. Endocr.* 1947, *6*, 385-422.

25. Del Castillo E.-B., Argonz J., *Ann. Endocr.*, 1951, *12*, 121-149.

26. De Marchin, Collard et Heusghem, *Acta Clin. Belg.*, 1950. *5*, 201-208.

27. De Ulhoa Cintra, Nattar de Almerda et de Oliveira, *Arq. de Clin Brazil*, 1950, *19*, 94.

28. Dorff G., Appelman D., Liveson A., *Arch. Ped.*, 1948, *65*. 555-561.

29. Dorff G., Appelman D., Liveson A., *J. Clin. End*, 1947, *7*. 801-811.

30. Dubelcco R., *Rendiconti dell Accademia Nazionale dei lincei* 1946, série VIII, vol. 1, 1211-1247; vol. 2, 659 (in Wolff et Salzgeber).

31. Ehrengut W., *Münsh Med. Wschr*, 1955, *97*, 162-163.

32. Evans H.-M. et Swezy O., Genetics, 1928, *13*, 532. *Mem. Univ. Calif.*, 1929, *8*, 1 (in Moore-Barr).

33. Ezes H., *Algérie Med.*, 1949, *5*, 161-167.

34. Ezes H., *Ann. Endocr.*, 1949, *10*, 258-275.

35. Ezes H., *Gyn. Obst.* 1949, *48*, 390-396.

36. Ezes H., *Bull. Ass. Gyn. Obst.*, 1949, *1*, 246-251.

37. Ezes H., *Soc. Endocrin.*, 26 nov. 1950.

38. Flavell G., *British. J.; Surg.*, 1943, *31*, 150-153.

39. Giraud P., Bernard R., Vincent P., *Pédriatie*, 1951, *10*. 1024-1028.

40. Goldberg M.-B., Maxwell A.-F., Smith P., *J. Clin. Endocr.*, 1947, *7*, 11-29.

41. Goldman M.-L., Schroeder H.-A., Futcher P.-M., *J. Clin. Endocr.*, 1949, *9*, 622.

42. Gordam G.-S., Overstreet E.-W., Traut H.-F. et Windi G.-A., *J. Clin. Endocr.*, 1955, *15*, 1-12.

43. Graham M.-A., *Anat. Rec.*, 1954, *119*, 469-491.

44. Graham M.-A., *Nature London*, 1954, *173*, 310-311.

45. Graham M.-A. et Barr M.-L., *Anat. Rec.*, 1952, *112*, 709.

46. Greenblatt R.-B., Carmona N., Higdon L., *J. Clin Endocr. and Metabol*, 1956, *16*, 235-240.

47. Greenblatt R.-B., Nieburgs H.-E., *J. Clin Endocr.*, 1948, *8*, 993-1003; *J. Clin Endocr.*, 1950, *10*, 367-379.

48. Grivaud M., *Sem. Hôp. Paris*, 1950, *33*, 1558-1559.

49. Grumbach M.-M., Van Wik J.-J., Wilkins L., *J. Clin Endocr.* 1955, *15*, 1161-1193.

50. Guinet P., *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 1951, *185*, 597-402.

51. Guinet P., Mathieu J. et Tatin J., *Ann. Endocr.*, 1954, *15*, 499-504.

52. Harvier P., Gournay J.-J., Camus J.-L. et Vissian L., *Paris Médical*, 1948, *38*, 281-286.

53. Hertz R., Cromer J.-K., Westfall B.-B., *J. Clin. Endocr.*, 1950, *10*, 610-614.

54. Hinglais H. et Hinglais M., *Presse Médicale*, 1955, *63*, 337-338.

55. Hsu T.-S. et Pomerat C.-M., *J. Hered*, 1953, *44*, 23-29.

56. Huguenin A., *Algérie Méd.*, 1950, *54*, 161-167.

57. Hunter W.-F., Lennox B., Pearson M., *Lancet*, 1954, *266*, 372.

58. Hunter W.-F., Lennox B., *Lancet*, 1954, *267*, 633-634.

59. Jackson W.-P.-D. et Sougin Mibashan R., *Brit. Méd. J.*, 15 août 1953, 368-371.

60. James T., *Edimburgh M., J*, 1952, *59*, 344 (in Sougin Mibashan).

61. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1946, *149*, 461.

62. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1946, *140*, 463.

63. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1946, *140*, 774.
64. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1946, *140*, 938.
65. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1947, *141*, 126.
66. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1947, *141*, 135.
67. Jost A., *Biol. Rev.*, 1948, *23*, 201-236.
68. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1948, *142*, 273-275.
69. Jost A., *C.R. Soc. Biol.*, 1949, *143*, 608.
70. Jost A., *Gyn. et Obst.*, 1950, *49*, 44-59.
71. Jost A. et Bozic B., *C.R. Soc. Biol.*, 1951, *145*, 647.
72. Justin-Besançon L., Klotz H.-P. et Sors Ch., *Sem. Hôp. Paris*, 1952, *12*, 468-473.
73. Klinefelter H.-F., Reifenstein E.-C. et Albright F., *J. Clin. Endocr.*, 1942, *2*, 615-627.
74. Klotz H.-P., *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, *70*, 608-611.
75. Klotz H.-P., Borel E., Colla R., *Sem. Hôp. Paris*, 6 novembre 1955, *65*, 3438-3444.
76. Klotz H.-P., Fournier E., *Ann. Endocr.*, 1954, *15*, 139-140.
77. Laffargue et Luscan, *Presse Méd.*, 1951, *59*, 403-406.
78. Laffont et Ezes H., *Gyn. et Obst.*, 1949, *48*, 188-197.
79. Lemaire A., Housset E., Michard J., Sors Ch., *Presse Med.*, 1955, *86*, 1785-1787.
80. Lichtwitz A., Grivaux M., Delaville M., *Sem. Hôp. Paris*, 1948, *24*, 2823-2836.
81. Lisser H., Curtiss L.-E., Escamilla R.-F., Goldberg M.-B., *J. Cl. Endocr.*, 1947, *7*, 665-687.
82. Mac Cullagh, Recent Progress in Horm. Research, Pincus édit., *New-York Academic Press Inc.*, 1948, 2 vol., 295 (in Sougin-Mibasthan).
83. Meyer, *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 1925, *255*, *33* (*in* Gordan).
84. Moore K.-L., *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1939, *40*, 544 et suiv.
85. Moore K.-L., *Journ. Exp. Zool*, 1943, *94*, 415 et suiv.
86. Moore K.-L., Barr M.-L., *J. Comp. Neurol.*, 1953, *98*, 213-231.
87. Moore K.-L., Barr M.-L., *Acta Anat.*, 1954, *21*, 197-208.

88. Moore K.-L., Barr M.-L., *Lancet*, 1955, 6680, 57-58.

89. Moore K.L-., Graham M.-A., Barr M.-L., *Surg. Gyn. et Obst.* 1953, *96*, 641.

90. Neimann N., Pierson M., Pierson B. et de Wyn J., *Ann de Ped.*, 1956, *20*, 156-168.

91. Perloff W.-H. et Stein R.-O., *J. Clin. End.*, 1953, *13*, 1548-1549.

92. Pich G., *Beitr. Z. Path. Anat. U.Z.; Allg. Path.*, 1937, *98*, 218 (in Del Castillo).

93. Plachte F.-L., *J. Clin. End.*, 1948, *8*, 584.

94. Polani P.-E., Hunter W.-P., Lennox B., *Lancet*, 1954, *267*, 120-121.

95. Polani P.-E., Magnus I.-A., *Lancet*, 1955, *268*, 1202-1203.

96. Prince R.-N., *M. Sc. Thesis, Universit. West. Out.*, 1952 (in Morre et Barr).

97. Prunty, Mc. Swinney and Clayton, *J. Clin. End.*, 1953, *13*, 1480-1501.

98. Raynaud H. et Friley M., *Ann. End.*, 1947, *8*, 400-419.

99. Raynaud H. et Friley M., *C.R. Soc. Biol.*, 1947, *141*, 658.

100. Reforzo-Membrives J., Trabucco A. et Escardo F., *J. Clin Endocr.*, 1949, *9*, 1333-1348.

101. Riviere J., Stoll R. et Maraud R., *Soc. Méd. Bordeaux*, 20 décembre 1955.

102. Rossle, Ergebn. d. Allg. Path. u. Anat. Jahrg., 1932, *20*, Abt 11, Teil. I, 369 (in Del Castillo).

103. Schoen E.-J. Baritell A.-L., King Al, Knigge W.-F., *Pediatrics*, 1955, *16*, 363-372.

104. Sohval, In L.J. Soffers's Diseases of the endocrine glands I st. ed. Lea and Febiger Philadelphia, 1951 (in Sougin Mibashan).

105. Sohval A., Gaines J.-A., *Cancer*, 1955, *8*, 896-902.

106. Sougin-Mibashan R. et Jackson W.-P.-U., *Brit. Med. J.*, 15 août 1953, 371-372.

107. Talbot N.-B., Butler A.-M., Berman R.-A., Rodriguez P.-M., et Mc Lachlan E.-A., *Am. J. Dis. Child*, 1943, *65*, 364.

108. Tavares A.-S., *Lancet*, 1955, *268*, 948-949.

109. Turner H.-K., *Endocrinology*, 1938, *23*, 566-574.

110. Vague J., *B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1951, *67*, 1164-1167.

111. Varney R.-F., Kenyon A.R., Koch F.-C., *J. Clin. Endocr.* 1942, *2*, 137-147.

112. Vullarny D.-G., *Proc. Roy. Soc. Med. Lond.*, 1953, *46*, 279-280.

113. Wells L.-J., *Anat. Rec.*, 1950, *108*, 309-322.

114. Wender M.-A., Thèse Paris, 1951, 212.

115. Wiesner *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1934, *41*, 867 - 1935, *42*, 8.

116. Wilkins L. et Fleischmann W., *J. Clin. End.*, 1944, *4*, 357-375.

117. Wilkins L. et Fleischmann W., *J. Clin. End.*, 1944, *4*, 305.

118. Wilkins L., Grumbach M.-N., Van Wik J., *J. Clin End.*, 1954, *14*, 1270-1273.

119. Witschi, In Elements d'embryologie. Giroud et Lelièvre, 1948. *Le François* Ed., 91, Bd. Saint-Germain, Paris, 301.

120. Wolff E.-T. et Wolff E.-M., *C.R. Soc. Biol.*, 1949, *143*, 529-531

121. Wolff E. et Salgeber B., *C.R. Soc. Biol.*, 1949, *143*, 532-533.